

Int. N.º CO8F; CO7D//A61K

441.756

1- DIC. 1976

CONCEDIDA

P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE POLIMEROS ATOXICOS
CONTENIENDO RADICALES ACIDOS POLIINSATURADOS", a favor de
D. Paolo FERRUTI y D. Rodolfo PAOLETTI, ambos de naciona-
lidad italiana, residente en MILANO (Italia) V. le Cassio-
doro 24 y V. le Regina Magherita 43.

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

El presente invento se refiere a nuevos polímeros
que se caracterizan por la presencia de radicales ácidos
poliinsaturados con 20 átomos de carbono enlazados a la
matriz polimérica de modo que se hidrolizan en sistemas
5. biológicos mientras forman prostaglandinas.

Más concretamente, el presente invento se refiere
a polímeros elevados que contienen radicales de los ácidos
eicosatrienóicos, eicosatetraenoicos, eticosapentenoicos
enlazados a la matriz macromolecular mediante enlaces es-
10. téricos o amídicos, cuyos radicales se hidrolizan gradual-

mente en forma predeterminada en sistemas biológicos y se ciclizan contemporaneamente para proporcionar prostaglandinas.

Es bien sabido que las prostaglandinas representan uno de los desarrollos mas interesantes en el campo biomédico durante los últimos años.

Desde el punto de vista químico las prostaglandinas son esencialmente ácidos hidroxílicos poliinsaturados con un esqueleto de 20 átomos de carbono parcialmente ciclizados para formar un anillo de 5 átomos de carbono. Las prostaglandinas se han clasificado en varias series de las que dos tienen efecto biomédico significativo. Estas dos series principales difieren solo debido a que una (PGF) contiene dos grupos hidroxílicos en el anillo de 5 átomos de carbono y la otra (PGE) un grupo ceto y un grupo hidroxílico en el mismo anillo. Se conocen también subclases que se caracterizan por la presencia de un doble enlace en una posición fija o por la presencia de mas de un doble enlace. En todos los casos las prostaglandinas presentan un carboxilo y, por lo menos, un grupo hidroxílico libre para que reaccione.

Las prostaglandinas se forman en el cuerpo a partir de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga, esencialmente ácido 8, 11, 14-eicosatrienoico, ácido 5, 8, 11, 14-eicosatetraenoico y ácido 5, 8, 11, 14, 17-eicosapentenoico, que se liberan mediante reacciones enzimáticas específicas de los lípidos del tejido.

Según estudios recientes, las prostaglandinas son las responsables en el organismo de una gran variedad de efectos fisiológicos y farmacológicos, que van desde el control de la fertilidad a la estimulación de la contracción del

músculo liso, regulación de la presión arterial, agregación de plaquetas y secreción gástrica.

5. A partir del punto de vista práctico, una serie considerable de evidencias publicadas demuestran que las prostaglandinas son de utilidad para resolver el problema del control de la natalidad, como agentes preservativos cuando se administran en el tiempo y con dosis apropiados o induciendo el aborto.

10. Sin embargo, las grandes esperanzas en estos campos no se han materializado por completo con un empleo práctico de las prostaglandinas debido a que han surgido efectos secundarios que no pueden eliminarse o controlarse. Por ejemplo, para obtener el efecto deseado de control de la fertilidad o inducción del aborto, las prostaglandinas deben administrarse con dosis tan elevadas y durante períodos prolongados tales que se evidencian otros efectos biológicos de prostaglandinas como la inducción de crisis hipotensiva o hipertérmica, contracciones del músculo liso intestinal y, por tanto, vómitos y diarreas, neurálgias, disminución del umbral del dolor en los músculos y articulaciones y agregación de plaquetas.

15. Ahora se ha descubierto que los nuevos polímeros pueden sintetizarse conteniendo los radicales de ácidos poliinsaturados precursores de las prostaglandinas en el organismo enlazados a la matriz macromolecular mediante enlaces covalentes del tipo estérico o amídico,

20. Estos polímeros en los sistemas biológicos se hidrolizan gradualmente liberando cantidades predeterminadas de ácidos durante intervalos de tiempo predeterminados, cuyos

- ácidos se transforman inmediatamente por el organismo en prostaglandinas. Estas clases de polímero son atóxicas para los organismos mamíferos, dan lugar a metabolitos atóxicos y pueden preestablecerse desde el punto de vista de la naturaleza química, del peso molecular, del porcentaje de radicales ácidos contenidos en el complejo macromolecular y del tipo de enlaces químicos a través de los cuales se enlazan estos radicales a la matriz macromolecular. Esto puede realizarse de modo que se asegure la presencia en la sangre y en los tejidos de concentraciones estrictamente controladas de prostaglandinas para los intervalos de tiempo deseados.

- 5.
- 10.
- 15.
- Por consiguiente se evita la presencia de exceso de prostaglandinas y efectos secundarios debido a que pueden prevenirse o reducirse fuertemente las prostaglandinas y/o sus metabolitos.

- 20.
- Los nuevos polímeros del invento se caracterizan por un esqueleto polivinílico al que se enlazan dichos radicales ácidos poliinsaturados mediante enlaces covalentes estéricos o amídicos ya sea directamente o a través de cadenas laterales.

- 25.
- De preferencia, la estructura polivinílica fundamental es un polímero de acrilamida, metacrilamida, ácido acrílico o ácido metacrílico.

- Estos nuevos polímeros, de conformidad con el invento, se preparan:

- a) preparando monómeros acrílicos que contienen grupos reactivos elegidos del grupo constituido por 1-acriloilbenzotriazol, 1-acriloil-metoxibenzotriazol,

- 1-acriloidimetilbenzotriazol, 1-acriloidimidazol, N-acriloidisuccinimida y N-2,4,5-triclorofenilacrilamida; homopolimerizando estos monómeros o copolimerizándolos con distintos monómeros vinílicos;
5. haciendo reaccionar los polímeros o copolímeros antes citados con los ácidos poliinsaturados a través de grupos reactivos de la matriz polimérica;
- b) homopolimerizando ácido acrílico o copolimerizándolo con otros monómeros vinílicos; haciendo reaccionar estos polímeros o copolímeros con carbonildiimidazol para introducir grupos reactivos del tipo de acetilimidazolida; haciendo reaccionar estas sustancias macromoleculares con ácidos poliinsaturados;
10. c) preparando homopolímeros o copolímeros que contengan grupos reactivos como se ha indicado en (a); haciendo reaccionar estas sustancias macromoleculares con alquilen-diaminas, hidroxialquilaminas o alquilen-dihidroxi-compuestos para obtener cadenas laterales que contengan grupos hidroxílicos o amínicos reactivos;
15. llevando a cabo reacciones de estas nuevas sustancias macromoleculares con los ácidos poliinsaturados.
- 20.

La matriz macromolecular se prepara con un porcentaje determinado de grupos reactivos según el porcentaje deseado de ácidos poliinsaturados en el producto final. Los nuevos polímeros con una estructura polimetacrílica fundamental se hidrolizan de forma mas lenta que los polímeros acrílicos correspondientes y, por consiguiente, liberan mas lentamente los precursores de ácido de prostaglandinas, prolongando así la

25.

actividad biológica de las prostaglandinas y reduciendo sus efectos secundarios.

5. Los polímeros, según el invento pueden ser acuoso-solubles o insolubles (insolubles en aceite) y pueden prepararse en forma de geles hidrofílicos pero insolubles en agua.

10. Cuando se desean polímeros solubles en agua deben utilizarse monómeros hidrofílicos, particularmente monómeros elegidos del grupo constituido por 1-acrilóil-4-metil-piperacina, N-acrilóil-morfolina, N-vinilpirrolidona que se copolimerizan suavemente y con rendimientos casi cuantitativos con los monómeros acrílicos activados.

15. Cuando se desean geles hidrofílicos se utilizan los mismos monómeros, pero en este caso se adicionan comonómeros difuncionales, en la gama de 0,5 a 30%, para obtener un producto reticulado. Estos monómeros difuncionales se eligen, de preferencia, del grupo constituido por divinilbenceno o bis-acrilamidas tales como metilen-bis-acrilamida, N,N'-bisacrilóil-piperacina o N,N'-bisacrilóil-N,N'-dimetiletilen-diamina.

20. Los nuevos polímeros según el invento pueden administrarse con cualquier procedimiento ya en uso para las prostaglandinas libres y, particularmente por vía intravenosa, intraamniótica, intrauterina o intravaginal.

25. Se exponen aquí algunos datos farmacológicos para subrayar las ventajas prácticas obtenibles utilizando los nuevos polímeros liberadores de precursores de prostaglandinas en comparación con el empleo de cantidades correspondientes de prostaglandinas libres.

Los experimentos se han llevado a cabo utilizando

gatos anestesiados con un peso de 2,100 kg. La anestesia se ha inducido con éter etílico y se ha mantenido con una solución de coralasa y uretano (80:100) administrada por vía intravenosa a través de la vena femoral.

5. Luego se introduce una cánula en la traquea y en una arteria femoral para registrar la presión. Se introduce un balón en el estómago para registrar de forma directa la motilidad del músculo liso. Los resultados se resumen en la tabla que sigue.

10. El polímero utilizado se prepara como se ha descrito en el ejemplo nº 1(A)

Tratamiento i.v.	Dosis mg/kg	Presión arterial media (disminución en % en mm de Hg)	Activación de la motilidad del estómago (duración en minutos)	Broncoespasmo ⁺ (duración en segundos)
15. PGF ₂	1	63	42	36,17
Polímero A (correspondiente a PGF ₂ alfa libre)	0,375	63	112	18,45
20. Polímero A (correspondiente a PGF ₂ alfa libre)	0,750	53	172	18,52
Polímero obtenido antes de la reacción con precursor de ácido de PGF ₂ alfa	12,135	0	0	0

⁺ Reducción del flujo de aire

25. Los datos expuestos demuestran que provocando la formación de prostaglandinas directamente en el organismo, mediante la administración de polímeros elevados conteniendo radicales de ácidos poliinsaturados que son precursores de

prostaglandinas, y controlando a través de la liberación de los radicales ácidos las cantidades y el tiempo de administración de las prostaglandinas, ha sido posible prolongar la duración farmacológica del efecto al tiempo que no se observan efectos secundarios y se evidencian efectos que no se aprecian y no pueden apreciarse con las mismas dosis del fármaco libre.

EJEMPLO 1.

10. a) Se calienta a 60°C durante 40 horas, bajo atmósfera de argón, una mezcla constituida por 1 g de 1-acriloilbenzotriazol, 9 g de 1-acriloil-4-metil-piperacina, 100 mg de azodisobutironitrilo y 50 cc de dioxano anhidro.
15. Se vierte la mezcla que ha reaccionado en un litro de éter etílico anhidro y se separa un polímero, con un rendimiento próximo al 100%, que contiene 10% en peso de acriloilbenzotriazol.
20. b) Se disuelve 1 g del copolímero anterior en 10 cc de cloroformo exento de alcohol anhidro. A esta solución se adiciona una solución de N,N-dihidroxi-etil-1,3-diaminopropano (0,25 g) en 2,5 cc de cloroformo. Se deja la mezcla reaccional a la temperatura del ambiente durante 24 horas con sacudimiento ocasional. Luego se aísla el producto vertiendo
25. la mezcla reaccional en 200 cc de éter anhidro. Se recoge el precipitado, se disuelve en cloroformo (25 cc), se vierte de nuevo la solución en 300 cc de éter seco y se recoge el producto precipitado y se seca a la temperatura del ambiente y 0,01 mm de Hg.

l-acriloil-4-metil-piperacina y siguiendo el mismo procedimiento que el descrito en el ejemplo 1 (a) se prepara un copolímero conteniendo 20% en peso de unidades de l-acriloilbenzotriazol.

5. b) Se disuelven 5 g del copolímero anterior en 50 cc de dimetilformamida anhidra. Se adiciona luego etanolamida (0,353 g) y se agita la mezcla reaccional a la temperatura del ambiente durante 24 horas, (solución a). Se disuelve ácido di-homo-gamma-linoleico (1,595 g) en dimetilformamida anhidra (5 cc) y a esta solución se adicionan, con vigorosa agitación, 0,936 g de N,N'-carbonildiimidazol. Luego se agita la solución durante 1 hora a la temperatura del ambiente (solución b). Luego se mezclan las soluciones a) y b) y se deja a 60°C durante 24 horas agitando ocasionalmente. Se vierte la mezcla reaccional en un exceso de éter y el precipitado se filtra o centrifuga, se disuelve en cloroformo y se reprecipita en éter, lo que da alrededor de 5,5 g de un producto conteniendo 10,2% de ácido di-homo-gamma-linoleico que puede liberarse enteramente en un medio biológico.
- 10.
- 15.
- 20.

EJEMPLO 4.

- Reproduciendo exactamente el método preparativo descrito en el ejemplo 1, se preparan copolímeros con porcentajes diversos de ácido araquidónico hidrolizable, a partir de copolímeros acrílicos conteniendo porcentajes correspondientes de l-acriloilbenzotriazol.
- 25.

EJEMPLO 5.

5. Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 2 se preparan copolímeros conteniendo diversos porcentajes de ácido di-homo-gamma-linoleico hidrolizable, a partir de copolímeros acrílicos conteniendo porcentajes correspondientes de 1-acriloilbenzotriazol.

= . =

REIVINDICACIONES

10. Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente italiana nº 28419 A/74 del 15.10.74.

15. 1.- Procedimiento para la preparación de polímeros atóxicos conteniendo radicales ácidos poliinsaturados, en especial con 20 átomos de carbono y cuyos polímeros presentan un peso molecular comprendido entre 1000 y 1.500.000 que se hidrolizan gradualmente en un sistema biológico mientras forman prostaglandinas y dejan residuos poliméricos atóxicos, caracterizado porque en una primera fase se constituye una

20. estructura poliacrílica o polimetacrílica macromolecular que contiene grupos reactivos, la cual, en una segunda fase, se hace reaccionar con los ácidos simples o poliinsaturados activados directamente o a través de cadenas laterales previamente injertadas que contienen grupos reactivos.

25. 2.- Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque en una forma de realización de la primera fase, se constituye la estructura poliacrílica o polimetacrílica macromolecular que contiene grupos activados de éster o amida, homopolimerizando o copolimerizando mo-

números elegidos, de preferencia, del grupo constituido por 1-acriloilbenzotriazol, 1-acriloilmetoxibenzotriazol, 1-acriloilmetilbenzotriazol, 1-acriloilimidazolida, N-acriloilsuccinimida, N-2,4,5-triclorofenilaorilamida.

5. 3.- Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque en otra forma de realización de la primera fase se constituye la estructura poliacrítica o polimetacrítica que contiene grupos amido activados homopolimerizando o copolimerizando ácido acrílico o metacrílico y haciendo reaccionar luego el polímero así obtenido con carbonildiimidazol para introducir en la cadena poliacrítica los grupos imidazólicos reactivos.

10. 4.- Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque en una variante del mismo se hace reaccionar la estructura poliacrítica o polimetacrítica macromolecular, constituida en la primera fase, antes de reaccionar en la segunda fase con los ácidos poliinsaturados, con alquilendiaminas, hidroxialquilamidas o glicoles, elegidos, de preferencia, entre los grupos constituidos por N,N-dihidroxietil-1,3-propandiamina, etanolamida, etilendiamina, etilenglicol.

15. 5.- Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque en otra forma de realización de la primera fase se constituye la estructura poliacrítica o polimetacrítica macromolecular copolimerizando monómeros acrílicos altamente hidrofílicos con monómeros acrílicos conteniendo grupos reactivos, eligiéndose, de preferencia, dichos monómeros hidrofílicos del grupo constituido por 1-acriloil-4-metilpiperacina, N-acriloil-morfolina, N-vinilpirrolidona.

25.

6.- Procedimiento para la preparación de polímeros atóxicos conteniendo radicales ácidos poliinsaturados.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 12 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 4 OCT. 1975

p.a.

JAIME ISERN

P.P.

Firmado: JOSE F. NIETO

mpc.